

**DAS VERHALTEN DER PSEUDO-
CHOLINESTERASEAKTIVITÄT NACH
INTRAVENÖSEN THIOPENTALNARKOSEN**

Karl-Heinz Schoderer

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER ANÄSTHESIEABTEILUNG
(VORSTAND PROF.DR.A.DOENICKE)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF.DR.F.HOLLE

DAS VERHALTEN DER PSEUDOCHOLINESTERASE-
AKTIVITÄT NACH INTRAVENÖSEN THIOFENTAL-
NARKOSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl-Heinz Schoderer
aus Augsburg

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Holle

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 3. 1974

Herrn Prof.Dr.med.A.Doenicke danke ich herzlich
für die Überlassung des Themas und für die stets
hilfreiche Unterstützung bei der Bearbeitung.

Inhaltsübersicht:

Einleitung	Seite 4
Thiopental-Natrium	6
Pseudocholinesterase	8
Methodik	12
Bestimmung der PChE-Aktivität	14
Ergebnisse	16
Diskussion	30
Zusammenfassung	39
Literaturangaben	40

Einleitung:

Aus den Untersuchungen zahlreicher Pharmakologen wissen wir, daß viele Pharmaka in der Leber, speziell in den Mikrosomen der Hepatozyten, entgiftet werden. So konnten zum Beispiel Axelrod (2), Brodie (5), Cooper und Brodie (8) nachweisen, daß bei Barbituraten die sogenannte Seitenkettenoxidation als Hauptabbauweg in den Lebermikrosomen erfolgt.

Da man nach den Ergebnissen zahlreicher Autoren (Car-ruther et Baumler (6), Remmer und Merker (26) und Kreuz-berg (17)) annehmen kann, daß die Pseudocholinesterase an den Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle synthetisiert wird, lag es nahe, vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der PChE-Aktivität nach Gabe von Pharmaka anzustellen.

Vor ca. 40 Jahren glaubten Croft und Richter (10), einen Zusammenhang zwischen der Leberzellfunktion und dem Arznei-mittelabbau zu erkennen, denn sie konnten nachweisen, daß Barbiturate und Morphin die "Cholinesterase" im Serum verändern. Erdös et al. wiesen 1956 eine Hemmung dieses Enzyms mit Chlorpromazin nach (16).

Erstmals in klinischen Untersuchungen prüften Borders, Stephen, Nowill und Martin (4), ob Drogen, die als Narkotika Anwendung finden, den Pseudocholinesterasespiegel ver-ändern. Sie konnten jedoch unter ihren Bedingungen post-operativ keine signifikante Änderung der Aktivität gegen-über den präoperativen Werten feststellen.

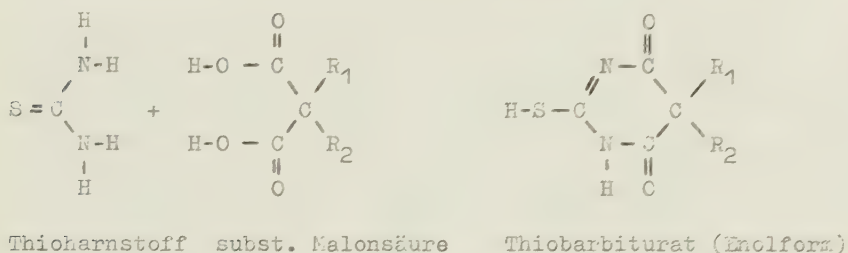
Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Borders, der den Einfluß von Operationen, Infusionen und Stressgeschehen außer Acht ließ, versuchten andere Autoren durch Untersuchungen an freiwilligen gesunden Versuchspersonen die pharmakologischen Wirkungen zu objektivieren.

Doenicke und Holle (11) verfolgten so das Verhalten der Pseudocholinesteraseaktivität nach verschiedenen intravenösen Narkosen. Sie fanden nach Thalamonal^(R), Epon^(R) und Halothan^(R) nur geringfügige Aktivitätsschwankungen im Tagesverlauf, die sich innerhalb des Meßfehlerbereichs bewegten. Demgegenüber war bei einer Gruppe mit 47 Thiobarbituratnarkosen eine durchschnittliche Schwankung der PChE-Aktivität von 24,8 % im untersuchten Zeitraum von 24 Stunden feststellbar. Dieses auffallende Ergebnis war der Anlaß für weitere Untersuchungen mit dem Narkotikum Thiopental-Natrium.

Aufgabe dieser Arbeit war es, diese Aktivitätsschwankungen der Pseudocholinesterase zu erfassen und zu klären, ob eine Hemmung der PChE stattfindet, ob der Verlauf bei unterschiedlichen Dosen und Injektionszeiten verschieden ist, ob und wie er durch die Infusion von Serumkonzentrat beeinflusst wird und schließlich ob eine Reaktion des Kreislaufs und der Leber auf die Belastung durch Thiopental zu erkennen ist.

Thiopental-Natrium:

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir Thiopental^x, das Natriumsalz der 5-Äthyl-5-(1-methylbutyl)Thiobarbitursäure. Es wird synthetisiert aus Thioharnstoff und der entsprechend substituierten Malonsäure:



Seit das Thiopental von Lundy 1926 in die Klinik eingeführt wurde, findet es verbreitete Anwendung als intravenöses Kurznarkotikum und als Basismedikation bei Kombinationsnarkosen. Es wirkt primär dämpfend auf das Sensorium bzw. auf die kortikalen Funktionen. Die Bewußtseinszentren werden sukzessiv ausgeschaltet, was sich je nach Dosierung als Sedierung, Schlaf oder als tiefe Narkose manifestiert. Seine analgetische Wirkung ist wie bei den anderen Barbituraten gering. Die parasymphatikon-tonus-steigernde Wirkung versuchten wir durch vorhergehende Injektion von 0,5 mg Atropin auszugleichen.

Die kurze Wirkdauer wird durch zwei Prozesse bedingt: Abbau der Substanz und Rückverteilungsphänomene im Organismus. Auf Grund der starken Hirndurchblutung wird

^xPENTOTHAL^(R), Deutsche Abbot GmbH

zunächst ein relativ zu großer Teil in das Zentralnervensystem und ein zu kleiner Teil in das übrige Gewebe aufgenommen. Je mehr Zeit verstreicht, um so mehr gleicht sich dieses Mißverhältnis aus, es findet eine Rückverteilung vom Gehirn über das Muskelgewebe zum Fettgewebe hin statt. Damit wird die narkotische Konzentration im ZNS nach wenigen Minuten unterschritten, ohne daß die Gesamtmenge des im Organismus vorhandenen Barbiturats im selben Maße abnimmt. Da die Thiobarbiturate in der Leber abgebaut werden, ist die Geschwindigkeit der Entgiftung von der Leberfunktion abhängig. Bei gesunden Personen läßt sich Thiopental bis zu 48 Stunden nach der Injektion im Serum nachweisen. Folgende Abbauege sind bekannt: Oxidation und Desalkylierung der Seitenketten in 5- Stellung, Desulfurierung und Öffnung des Ringes.(2,26)

Die Eiweißbindung des Thiopentals ist relativ hoch, sie beträgt nach Angabe verschiedener Autoren 80 bis 90 Prozent.

Pseudocholinesterase (PChE):

Die Cholinesterasen sind Enzyme, die Cholinester gegen-
über anderen Estern aliphatischer und aromatischer Alko-
hole bevorzugt spalten. Man unterscheidet heute: (7,16,17,23)

1. Die Acetylcholinesterase, auch echte oder spezifische
Cholinesterase, EC. 3.1.1.7, systematischer Name: Acetyl-
cholin-acetylase. Ihre physiologische Funktion ist die
Hydrolyse der Überträgersubstanz Acetylcholin, zu der
sie auch die größte Affinität besitzt. Sie kommt vor
in der Erythrocytenmembran und überall dort, wo physio-
logischerweise Acetylcholin freigesetzt wird, also in den
entsprechenden Synapsen und den motorischen Nervenend-
platten. Benzoylcholinchlorid, das im Kalow- Test zur
Aktivitätsbestimmung der Pseudocholinesterase verwendet
wird, spaltet sie nur in geringem Maße.

2. Die Pseudocholinesterase, auch Serumcholinesterase
oder unspezifische Cholinesterase, EC. 3.1.1.8, systema-
tischer Name: Acetylcholin-acylhydrolase. Ihre physiologische
Funktion ist, da sie nahezu alle Cholinester und eine Reihe
von anderen Estern spaltet, bis heute umstritten. Von
Mägqquist wird eine Schutzfunktion für die Acetylcholin-
esterase diskutiert; viele Autoren vermuten eine Kopplung
zwischen Fettstoffwechsel und Pseudocholinesteraseaktivität.
Nach Clitherow et al. ist die Hauptaufgabe der PChE die
Hydrolyse des Butyrylcholins, das aus Butyryl-CoA, einem
Zwischenprodukt des Fettabbaus und der Lipogenese, entsteht.
Für diese Vorstellung spricht auch die Beobachtung Whittaker's,
daß kein anderes Substrat so schnell wie Butyrylcholin

durch die Pseudocholinesterase abgebaut wird. Goedde et al. nehmen ebenfalls an, daß die hauptsächliche biologische Funktion in der Spaltung des Butyrylcholins besteht. Butyrylcholin würde sofort nach seiner Bildung umgesetzt, und die Hydrolyseprodukte könnten wieder in den intermediären Stoffwechsel einbezogen werden.

Durch die Untersuchungen von Spondoline, Peznak und Köver wissen wir, daß die Pseudocholinesterase neben ihrer enzymatischen Funktion auch Bedeutung für die normale Aktivität und die Kontraktionskraft des Myokards hat. Ihre Aufgabe scheint hier in einer "Abdichtung" der Zellmembran gegenüber Natrium- Ionen zu bestehen.

Die PChE ist ein saures Glykoprotein, der isoelektrische Punkt liegt bei pH 2,9 bis 3,0. Nach Haupt et al. enthält sie 9,3 % Hexose, 8,4 % Hexosamin, 6,0 % Acetylneuraminsäure und 0,2 % Fucose. In der Elektrophorese erscheint sie übereinstimmend bei verschiedenen Trägersubstanzen im α_2 -beta Bereich. Die Serumkonzentration beträgt 0,9 mg %. Haupt gibt ihr Molekulargewicht mit 350 000 an, La Motta erhielt 1970 durch Ultrazentrifugation 5 Isoenzyme mit Molekulargewichten zwischen 62 000 und 1200 000, die er alle ineinander überführen konnte und als molekulare Aggregate betrachtet. (22,29)

Die Synthese der PChE findet in der Leber statt und ist quantitativ mit der Albuminsynthese korreliert. Sie wird ins Blut abgegeben und ist angereichert in Pankreas und Haut und neben der AChE in Gehirn, Nerven und Muskeln. Populations- und familiengenetische Untersuchungen er-

gaben, daß wahrscheinlich vier allele autosomale Gene die Synthese der PChE steuern und dadurch eine Reihe von Enzymvarianten in einer Population existieren, die wegen der unterschiedlichen Reaktion auf Muskelrelaxantien vom Typ des Succinylcholins von Bedeutung sind.

Neben ihrer Bedeutung in der Anästhesie dient die Pseudo-cholinesterase trotz ihrer großen physiologischen Schwankungsbreite in der Inneren Medizin zur Diagnose von Lebererkrankungen. Grundsätzlich führen alle Hepatitiden mit schwerer Schädigung des Parenchyms zu einer Verminderung der Syntheseleistung der Leber und damit zu einem Abfall des PChE-Spiegels im Blut. Bei der chronischen Hepatitis und der Zirrhose wird eine therapeutisch unbeeinflussbare, persistierende Senkung der PChE-Aktivität als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet. Für die akute Frühdiagnose hingegen ist die PChE wegen ihrer biologischen Halbwertszeit von zehn bis 20 Tagen nicht anwendbar. Niedere Enzymwerte findet man auch bei langdauernder Unterernährung, nach diabetischem Koma, bei akuten Infektionen, nach Herzinfarkt, bei zahlreichen Anämien, nach Kortikosteroidtherapie, nach Verabreichung von Kontrazeptiva und physiologischerweise ab Mitte der Schwangerschaft. Wegen der positiven Korrelation zur Albuminsynthese zeigen Patienten mit nekrotischem Syndrom, bei denen bekanntlich die Albuminsynthese gesteigert ist, trotz der Verlust- Hypoalbuminämie im Serum stark erhöhte Pseudocholinesterasewerte. (13,14,16,17,18,19,20,24,27,28,31)

Die Zahl der Inhibitoren der Pseudocholinesterase ist sehr groß, sie besitzen pharmakologisches und toxikologisches Interesse. Obwohl die chemischen Reaktionen, die zur Hemmung führen, noch nicht exakt geklärt sind, lassen sich für einige dieser Stoffe Gemeinsamkeiten in der Hemmwirkung feststellen, die eine wenn auch grobe Einteilung erlauben. Alkylphosphorverbindungen, zum Beispiel TEPP, DFP, E 605, Sarin, Tabun und Soman gehen echte Verbindungen mit der PChE ein und hemmen zum Teil schon bei 10^{-7} molarer Konzentration vollständig und irreversibel. (1,9,15,30)

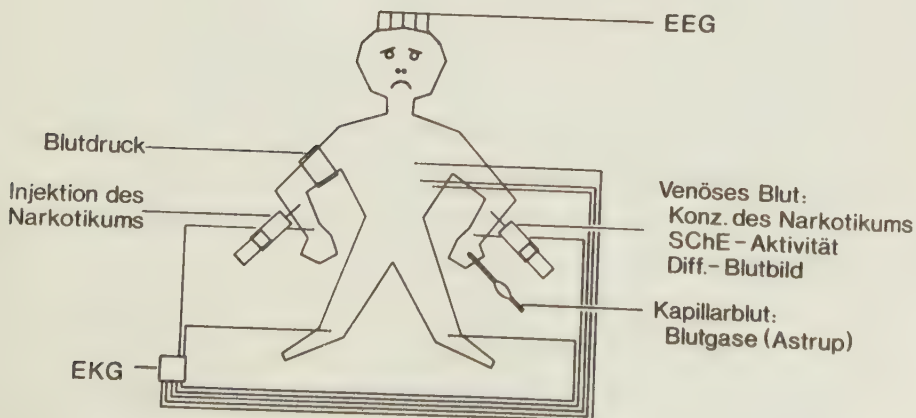
Die Anwesenheit von weiteren Substraten oder substratähnlichen Substanzen hemmt deren Aktivität kompetitiv, dazu gehören Succinyldicholin, Succinylmonocholin, Dekamethonium, Procain, Tetracain und andere. Schließlich zeigen eine Reihe von weiteren Verbindungen, u.a. verschiedene Alkaloide und Glykoside, Physostigmin und Neostigmin, LSD 25 und Chlorpromazin enzymdepressive Wirkung. Untersuchungen mit diesen Drogen erlauben zusammen mit allgemeinen und spezifischen Aktivatoren und Reaktivatoren eine Vorstellung von der Struktur des aktiven Zentrums des Enzymproteins. (3,16)

Methodik:

Die Bestimmungen der Serumcholinesteraseaktivität wurden im Rahmen einer möglichst objektiven Analyse einer intravenösen Thiopentalnarkose durchgeführt. Wir bestimmten dabei neben dem Verlauf der Enzymaktivität das Verhalten der Blutgaswerte und des Blut-pH nach Astrup, die Veränderungen des roten und weißen Blutbildes, den Blutdruck, die Höhe des Serum-Thiopentalspiegels, des weiteren verfolgten wir die Herzaktivität durch EKG- Aufzeichnung und die jeweilige Schlafdauer und -tiefe durch fortlaufende EEG- Schreibung.

Als Probanden stellten sich uns freiwillige, gesunde, männliche Versuchspersonen im Alter von 20 bis 30 Jahren zur Verfügung. Die Anordnung zeigt folgende Abbildung:

Versuchsanordnung



Die Personen kamen morgens nüchtern zum Versuch. Nach dem Anlegen der Elektroden für EKG und EEG injizierten wir in beide Cubitalvenen je eine Braunüle, rechts zur Blutentnahme - diese wurde zwischenzeitlich durch Spülung mit isotoner Na-Cl-Lösung freigehalten -, links zur Injektion der Pharmaka. Nach der Abnahme der Ausgangswerte gaben wir jedem Probanden 0,5 mg Atropin, um eine überschießende Reaktion des Parasympatikus zu verhindern. Fünfzehn Minuten später injizierten wir die jeweils vorgesehene Menge des Narkotikums in der angegebenen Zeit (10 oder 100 sec) und bei einem Teil der Versuchspersonen anschließend 40 ml einer Serumkonzentratkonserve in einem Zeitraum von etwa zwei Minuten. Als Konserve verwendeten wir steriles und pyrogenfreies Biotest^(R).

Die Blutentnahmen erfolgten möglichst genau in der 1., 3., 6., 10., 20. und 30. Minute nach Injektion des Narkotikums, bei einem Teil der Versuche noch in der 60. und 120. Minute. Da nach den Ergebnissen von Doin⁽¹²⁾ eine Reaktion zwischen Enzym und Thiopental anzunehmen war, wurden die Blutproben sofort nach der Entnahme in Eiswasser gebracht und verblieben dort bis zur Auswertung, die regelmäßig anschließend an die Versuche erfolgte. Zur Kontrolle dieser Vermutung nahmen wir zu bestimmten Zeitpunkten parallel dazu eine weitere Probe ab, die bis zur Auswertung bei Zimmertemperatur verblieb.

Bestimmung der Pseudocholinesterase-Aktivität:

Die PChE-Aktivitätsmessungen erfolgten sobald als technisch möglich im Anschluß an die Versuche. Von der Vielzahl der in der Literatur angegebenen Bestimmungsmethoden wählten wir das von Kalow und Lindsay angegebene verfahren mit dem Substrat Benzoylcholin-Chlorid, da es nach übereinstimmender Meinung verschiedener Autoren mit die genauesten Werte liefert und infolge der kurzen Zeitdauer eine eventuelle Reaktion des Enzyms mit dem Narkotikum besser erkennen läßt. Um etwaige genetische Varianten mit zu erfassen, wurde die Bestimmung der Dibucainzahl (DN) wie von Kalow angegeben mit durchgeführt. (21)

Aktivitätsmessung nach Kalow und Lindsay:

Die Blutprobe wird zentrifugiert, das überstehende Serum abpipetiert und mit 0,0667 molarem Phosphatpuffer (pH 7,4 bei 25 Grad Celsius) 1:100 verdünnt. Als Substrat wird eine 2×10^{-4} molare Benzoylcholin-Chlorid-Lösung verwendet, die bei einer Wellenlänge von 2400 Å ein Absorptionsmaximum aufweist.

In einer Quarzküvette mit 1 cm Schichtdicke werden 2 ml Serumverdünnung mit 1 ml Phosphatpufferlösung versetzt und 1 ml der Benzoylcholin-Chlorid-Lösung zugegeben. Die Extinktion des Gemisches wird bei einer Wellenlänge von 240 nm gegen die mit Phosphatpuffer 1:1 verdünnte Esterase-Lösung gemessen. Da die Reaktion Wärme freisetzt, wird der Küvettenhalter konstant auf einer Temperatur von 26 Grad gehalten. Nach genau drei Minuten wird die Extinktion nochmals bestimmt. Die Enzymaktivität ist nun der Extink-

tionsdifferenz direkt proportional. Unter einer Kalow-Einheit ist demnach zu verstehen: $\Delta E \times 1000 / 3 \text{ min}$ bei 30 Grad Celsius. Die im folgenden angegebenen Werte sind in Kalow-Einheiten gemessen.

Bestimmung der Dibucainzahl (DN):

Die zur Differenzierung der genetischen Enzymvarianten angegebene DN wird durch die Relation der gleichen Reaktion mit und ohne Zusatz des PChE- Hemmers Dibucain nach folgender Gleichung bestimmt:

$$DN = 100 \left(1 - \frac{\Delta E \text{ mit Dibucainzusatz}}{\Delta E \text{ ohne Dibucainzusatz}} \right)$$

Der Testansatz für die Reaktion mit dem Inhibitor Dibucain erfolgt analog der oben angegebenen Bestimmungsmethode, statt 1 ml Phosphatlösung wird lediglich 1 ml 4×10^{-5} molare Dibucainlösung zugesetzt, die Aktivitätsbestimmung erfolgt dann wie oben ausgeführt.

Nach Angaben in der Literatur wird bei ca. 96 % einer Population eine DN von 70 bis 100 gefunden, 3,6 % weisen genetische Enzymvarianten mit einer DN zwischen 43 und 70 auf.

Um möglichst exakte Werte angeben zu können, wurden von jeder Serumverdünnung drei Aktivitätsmessungen parallel durchgeführt und der arithmetische Mittelwert errechnet; in den folgenden Zusammenstellungen ist nur dieser Wert jeweils angeführt. Verschiedene Untersucher geben die Genauigkeit einer Einzelbestimmung mit einem statistischen Fehler von 1,5 bis 2,5 % an, eine eigene Berechnung aus 10 dreifachen Bestimmungen verschiedener Leerwerte ergab für eine einzelne Bestimmung einen mittleren prozentualen statistischen Fehler von 1,53 %.

Ergebnisse:

Wie bereits erwähnt, führten wir die Versuche mit unterschiedlichen Mengen des Narkotikums Thiopental pro Kilogramm Körpergewicht bei langsamer (100 sec) bzw. Schußinjektion (10 sec) durch. Als Prämedikation wurde jeweils 0,5 mg Atropin 15 Minuten vor dem Narkotikum gegeben. Eine Zusammenfassung aller durchgeführten Versuche sei hier vorangestellt:

Gruppe	Anzahl der Vpn	Vers.Nr.	Thiop.Dosis mg/kg KG	Inj.Zeit sec	Appl.eines Plasmakonz.
I	9	1/2/3/4/5 6/7/8/17	5	10	--
II	8	9/10/11/12 13/14/15/16	7	100	--
III	6	27/30/32 33/34/35	5	100	--
IV	3	28/29/31	10	100	--
V	3	36/37/38	--	--	40 ml
VI	7	19/20/21/23 24/25/26	5	10	40 ml
--	1	22	7	100	40 ml
--	1	18	5	10	40 ml ^x

^xBei diesem Versuch wurde das Plasmakonzentrat vor dem Narkotikum gegeben.

Ergebnisse der ersten Gruppe:

In der ersten Gruppe mit neun Versuchspersonen injizierten wir fünf mg Thiopental-Na pro Kilogramm Körpergewicht in zehn Sekunden. Die Mittelwerte von jeweils drei Aktivitätsmessungen zeigt Tabelle 1. Die mit einem x gekennzeichneten Aktivitäten sind die bei Zimmertemperatur gemessenen Werte.

Tabelle 1:

Vers.Nr.	Leerw.	1'	3'	6'	10'	20'	30'	3'x	DN
1	85	75	62	63	63	68	68	--	--
2	60	55	63	70	68	62	43	58	--
3	82	83	77	70	78	78	82	88	--
4	105	92	100	90	92	100	102	--	80
5	110	110	115	110	110	108	112	117	85
6	95	62	57	60	62	59	60	70	82
7	88	94	85	86	81	87	87	--	81
8	87	74	85	83	79	83	72	78	91
17	101	102	99	96	94	93	--	95	80
Mittelw.	90	83	82	81	81	81	78	84	
s	5,0	6,1	5,5	5,5	5,3	5,1	8,0	8,4	

Bei acht der neun Versuchspersonen konnte eine deutliche Enzymdepression festgestellt werden, im Versuch Nr. 5 blieb die Aktivität nahezu konstant. Sämtliche Ausgangswerte liegen im Bereich der Norm, ein Zusammenhang zwischen Leerwert und Aktivitätsänderung ist nicht erkennbar. Die Dibucainzahlen blieben unauffällig.

Bei der statistischen Auswertung erwies sich die große physiologische Schwankungsbreite der PChE als nachteilig, es zeigte sich zwar eine Depression um durchschnittlich 8 Einheiten, jedoch mit einer einfachen Standardabweichung

von ebenfalls 5 bis 8 Einheiten, somit ist eine eindeutige Aussage nur beschränkt möglich. Die Werte wurden deshalb in Prozent des Ausgangswertes umgerechnet. Bei der Mittelwertsbildung lagen nun sämtliche Aktivitäten nach Thio-pentalinjektion signifikant tiefer (Tabelle 2 und Abbildung 2). Auffallend ist die individuell stark variierende Enzymde-pression, während bei den einzelnen Probanden die Aktivität nur geringfügig schwankt. Die Werte bei Zimmertemperatur liegen um 4 Einheiten höher als die entsprechenden Ergeb-nisse der gekühlten Proben.

Tabelle 2:

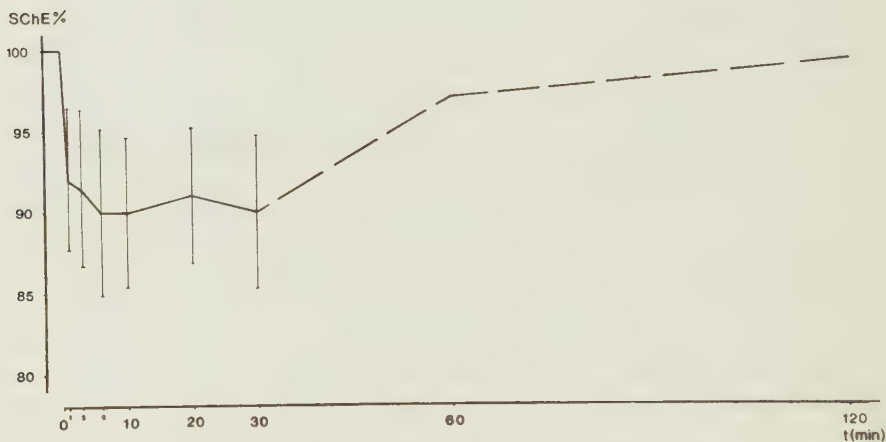
Aktivität in Prozent des Leerwertes

Vers.Nr.	Leerw.	1'	3'	6'	10'	20'	30'	3 'x
1	100	88	73	74	80	80	80	--
2	100	92	105	116	112	103	103	97
3	100	101	94	85	95	95	100	107
4	100	88	95	86	88	95	97	--
5	100	100	105	100	100	98	102	106
6	100	65	60	63	65	62	63	74
7	100	107	95	95	92	98	98	--
8	100	85	98	95	91	95	83	90
17	100	100	98	95	93	92	--	95
Mittelw.	100	92	91	90	90	91	90	95
s	.	4,3	4,8	5,1	4,6	4,2	4,7	3,8

Abbildung 2:

SChE – Aktivität in % des Leerwerts

8 Pers. mit 5mg/kg Thiopental in 10 sec. injiziert



Ergebnisse der 2. Gruppe:

In der 2. Gruppe injizierten wir acht Versuchspersonen je sieben mg Thiopental pro Kilogramm Körpergewicht in 100 Sekunden. Auch in dieser Serie blieben die Ausgangsaktivitäten und die Dibucainzahlen im Normbereich (Tab.3) Analog der 1. Gruppe wurden, um eine statistische Aussage zu ermöglichen, die Absolutwerte in Prozent des Leerwertes angegeben (Tabelle 4 und Abbildung 3). Auch hier ergab sich eine signifikante Enzymdepression während des gesamten Meßbereichs, die im Vergleich zur ersten Gruppe noch etwas tiefer lag. Der bei drei Minuten ermittelte Parallelwert war signifikant höher (um 7 Einheiten) als

der unterkühlte Wert. Als weiteres Ergebnis aus Gruppe eins und zwei läßt sich die relativ geringe Hemmung bei hohen Ausgangsaktivitäten (Versuch Nr. 5, 14 und 16) erkennen.

Absolute Werte der II. Gruppe (Tab. 3):

Vers.Nr.	Leerw.	1'	3'	6'	10'	20'	30'	3x'	DN
9	97	95	84	89	93	87	92	82	92
10	104	95	86	100	87	90	84	104	85
11	74	65	70	67	62	61	75	71	84
12	103	--	88	100	89	94	95	102	95
13	80	50	55	37	57	59	60	74	80
14	136	145	149	131	143	140	141	154	81
15	85	73	81	82	84	74	84	82	71
16	123	113	117	117	117	105	--	118	83
Mittelw.	100	91	91	90	91	89	90	98,4	
s	7,5	12,4	10,3	10,5	9,9	9,3	9,5	9,4	

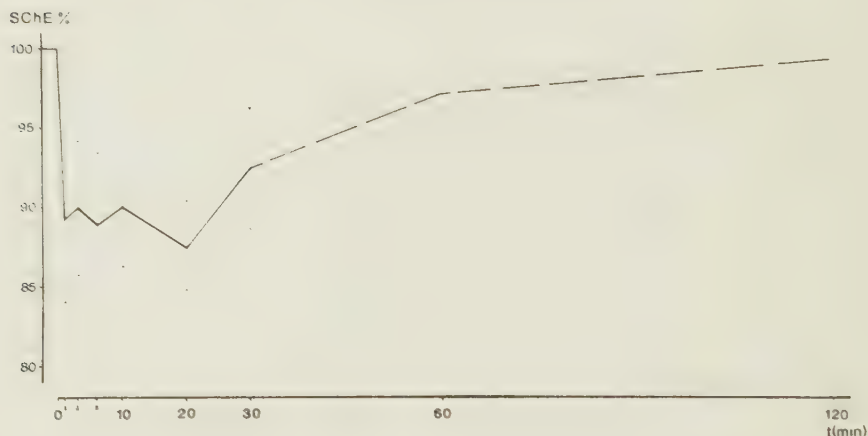
Prozentuale Werte der 2. Gruppe (Tab. 4)

Vers.Nr.	Leerw.	1'	3'	6'	10'	20'	30'	3x'
9	100	98	87	92	96	90	95	85
10	100	91	83	96	84	87	81	100
11	100	86	95	91	84	82	101	96
12	100	--	85	97	86	91	92	99
13	100	62	69	46	71	74	75	93
14	100	107	110	96	105	103	104	113
15	100	86	95	97	99	87	99	97
16	100	92	95	95	95	85	--	96
Mittelw.		89	90	89	90	87	92	97
s		5,2	4,2	4,6	3,8	2,9	3,8	2,8

Abbildung 5:

SChE - Aktivität in % des Leerwerts

8 Pers. mit 7mg/kg Thiopental in 100 sec. injiziert



Ergebnisse der 3. Gruppe:

In einer weiteren Versuchsreihe injizierten wir sechs Probanden analog der ersten Gruppe fünf Milligramm Thiopental pro Kilogramm Körpergewicht, jedoch diesmal in einem Zeitraum von 100 Sekunden. Die absoluten Werte sind in Tabelle 5, die prozentualen in Tabelle 6 zusammengefaßt. Die Leerwerte und die Dibucainzahlen bewegten sich wieder im Normbereich. Im Gegensatz zur ersten Gruppe war hier nur eine geringe, nicht signifikante Hemmung zu messen. Dieses Ergebnis ist jedoch leicht zu erklären, da die Serum-Thiopental-Konzentrationen bei langsamer Injektion infolge der schnellen Umverteilung wesentlich geringer sind. Ein anderes

Ergebnis erscheint dagegen bemerkenswert: diesmal konnten wir den Aktivitätsverlauf über einen Zeitraum von zwei Stunden verfolgen und stellten unerwartet einen hochsignifikanten Anstieg der Aktivität fest. In Abbildung 4 ist dies graphisch dargestellt.

Absolute Werte der 3. Gruppe (Tabelle 5):

Vers.Nr.	DN	LW	1'	3'	6'	10'	20'	30'	60'	120'	20x'
27	85	108	106	98	101	99	100	101	110	116	106
30	83	117	124	119	115	118	113	117	116	133	120
32	82	67	66	66	73	75	62	65	69	75	70
33	82	87	75	85	80	83	90	86	89	96	--
34	67	66	67	72	63	70	70	68	73	85	74
35	76	95	96	96	91	89	90	93	96	96	83
MW		90	89	89	87	89	87	88	92	100	91

Prozentuale Werte der 3. Gruppe (Tabelle 6):

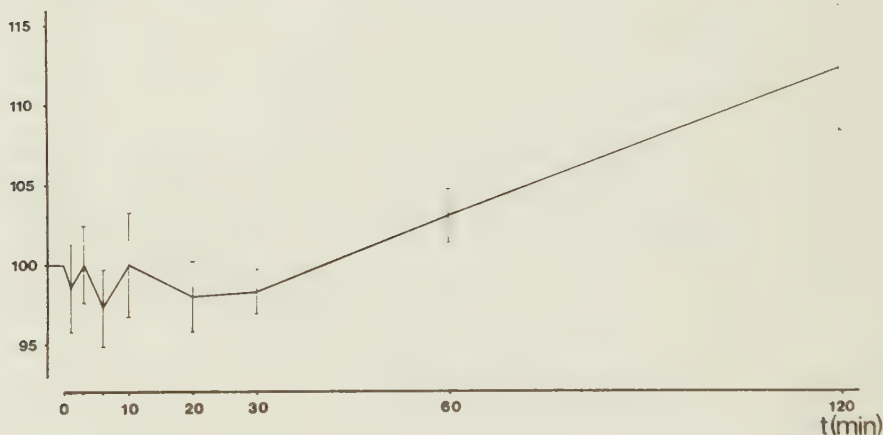
Vers.Nr.	LW	1'	3'	6'	10'	20'	30'	60'	120'	20x'
27	100	98	91	94	92	93	93	102	107	98
30	100	106	102	98	101	97	100	99	114	103
32	100	99	99	109	112	94	97	103	112	105
33	100	86	98	92	95	103	99	102	109	--
34	100	101	109	95	106	106	103	110	129	112
35	100	101	101	96	94	95	98	101	101	87
MW		98	100	97	100	98	98	103	112	101
s		2,8	2,4	2,5	3,2	2,2	1,4	1,7	3,9	4,2

Abbildung 4:

SChe - Aktivität in % des Leerwerts

6 Pers. mit 5mg/kg Thiopental injiziert in 100 sec.

SChe %



Ergebnisse der 4. Gruppe:

Bei drei weiteren Probanden gaben wir 10 mg Thiopental pro kg Körpergewicht in 100 Sekunden. Den Aktivitätsverlauf gibt Tabelle 7 in absoluten, Tabelle 8 in prozentualen Zahlen wieder. Im Gegensatz zu den obigen Ergebnissen konnten wir trotz der hohen Thiopentalkonzentrationen nicht die erwartete deutliche Enzymdepression feststellen. Möglicherweise ist dies bei nur drei Personen rein zufällig bedingt, wahrscheinlicher erscheint jedoch eine durch die hohen Thiopentalkonzentrationen bedingte Erhöhung des Serum-Enzym-Spiegels gegeben.

Abbildung 5 gibt die gemessenen Werte im Bild wieder.

Absolute Werte der 4. Gruppe (Tabelle 7):

Vers.	LW	1'	3'	6'	10'	20'	30'	60'	120'	20x'	120x'	DN
28	63	62	58	64	64	58	61	65	71	68		91
29	103	107	97	111	109	105	99	113	132	113		86
31	72	74	73	73	72	76	66	68	70	71	75	86
MW	79	81	76	83	82	80	76	79	91	84		

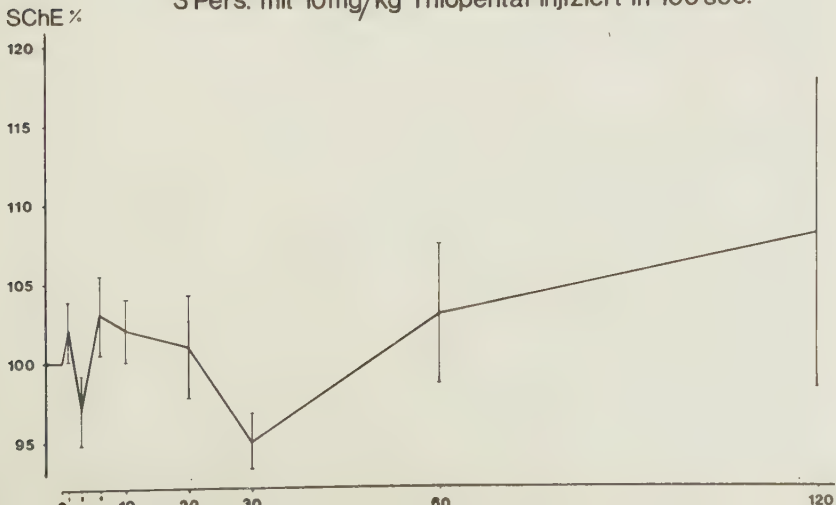
Prozentuale Werte der 4. Gruppe (Tabelle 8):

Vers.	LW	1'	3'	6'	10'	20'	30'	60'	120'	20x'	120x'
28	100	98	95	100	100	95	98	106	102	101	
29	100	104	94	108	106	102	96	110	128	110	
31	100	103	101	101	100	106	92	95	97	99	104
MW		102	97	103	102	101	95	103	108	104	
s		1,9	2,2	2,5	2,0	3,2	1,8	4,4	9,7	3,4	

Abbildung 5:

SCHE – Aktivität in % des Leerwerts

3 Pers. mit 10mg/kg Thiopental injiziert in 100 sec.



Im weiteren Verlauf der Untersuchungen sollte die Frage geklärt werden, ob durch eine Infusion von Serumproteinen infolge der hohen Eiweißbindung des Thiopentals eine Erhöhung der Serum- Barbiturat- Konzentration und damit eine Vertiefung bzw. Verlängerung der Narkose erreichbar ist. Im Rahmen dieser Arbeit ist es weiterhin von Interesse, ob die in den vorhergehenden Untersuchungsreihen gemessene Enzymdepression durch die im Konzentrat enthaltene Pseudocholinesterase ausgeglichen werden kann. Zunächst führten wir drei Leerversuche durch, wobei 15 Minuten nach der Atropininjektion lediglich 40 ml einer Serumkonzentratkonserve (Biotest^R) gegeben wurde. Tabelle 9 gibt die gemessenen Werte, Tabelle 10 die Aktivität in Prozent wieder.

Absolute Werte der 5. Gruppe (Tabelle 9):

Vers.	LW	1'	3'	6'	10'	20'	30'	DN	Konzentrat
36	39	35	33	41	41	40	38	77	276
37	124	115	122	123	126	119	115	92	246
38	118	105	113	126	121	122	132	82	252
NW	94	85	89	97	96	94	95		

Prozentuale Werte der 5. Gruppe (Tabelle 10):

Vers.	LW	1'	3'	6'	10'	20'	30'
36	100	90	85	105	105	103	98
37	100	93	98	99	102	96	93
38	100	89	96	107	103	103	112
NW	100	91	93	104	103	101	101
s	1,2	1,2	4,0	2,4	0,9	2,3	5,7

Dieses Ergebnis erscheint zunächst widersprüchlich, da die erwartete Aktivitätserhöhung erst ab der sechsten Minute eintritt und vorher ein deutlicher Abfall erfolgt. Wir konnten jedoch bereits während der Infusion des Konzentrats bei den Probanden Kreislaufveränderungen feststellen, die möglicherweise durch eine Histaminfreisetzung bedingt sind, und diese Beobachtung bei der Auswertung der Blutbilder bestätigen. Die im folgenden angegebenen Aktivitätswerte sind somit nur unter diesem Vorbehalt zu interpretieren.

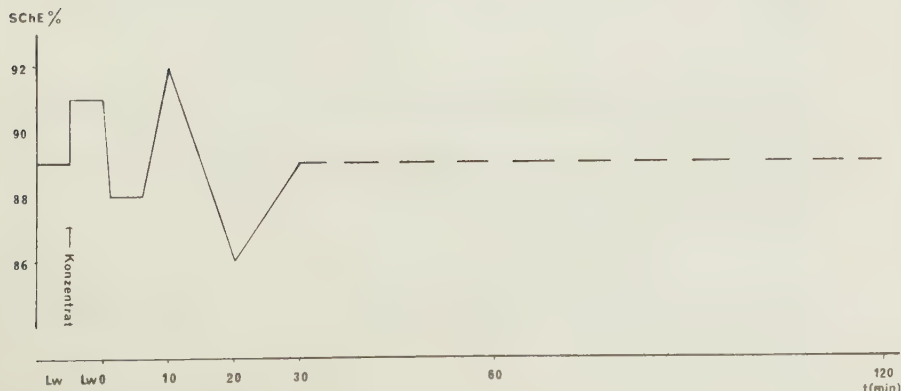
In einem weiteren Vorversuch (Nr. 18) injizierten wir 15 Minuten nach dem Atropin 40 ml Konzentrat in zwei Minuten und sofort anschließend 5 mg Thiopental in 10 Sekunden.

Ergebnis von Versuch Nr. 18 (vgl. Abb. 6):

Zeit:	LW ₁	Konz.	LW ₂	1'	3'	6'	10'	20'	30'	2ox'	DN
Akt.:	89	286	91	88	88	88	92	86	89	87	86

Abbildung 6:

SChE - Aktivität bei Injektion von 40 ml Plasmakonz.,
anschl. 5mg/kg Thiopental in 10 sec. - 1 Pers.



Im Vergleich zur ersten Gruppe ist hier die Aktivitätsverminderung deutlich geringer, allerdings ist eine statistische Aussage nicht möglich.

Die bei diesem Vorversuch vermutete geringere Enzymdepression nach Plasmakonzentrat versuchten wir nun durch weitere Untersuchungen an einem Kollektiv zu verifizieren.

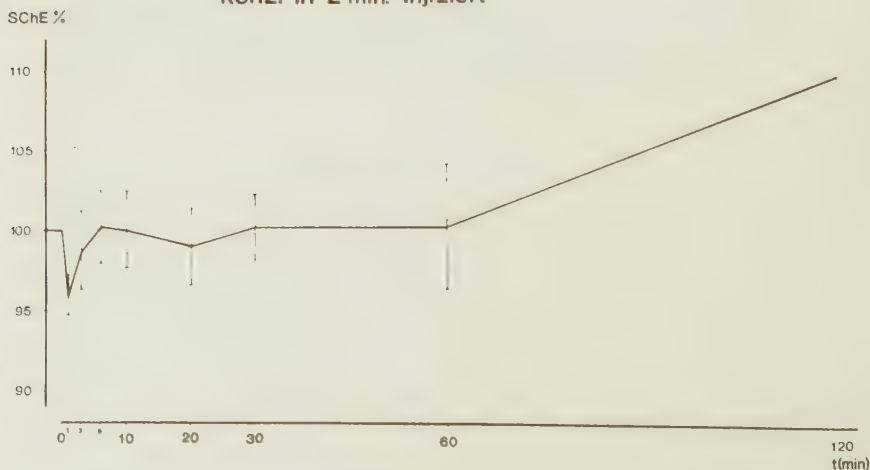
Ergebnisse der sechsten Gruppe:

Bei den Probanden dieser Reihe injizierten wir analog zur ersten Gruppe 5 mg Thiopental pro kg Körpergewicht in 10 Sekunden, jedoch sofort im Anschluß daran 40 ml Konzentrat. Die absoluten Mittelwerte sind in Tabelle 11, die prozentualen in Tabelle 12 zusammengestellt, in Abbildung 7 ist das Ergebnis graphisch wiedergegeben.

Abbildung 7:

SChE - Aktivität in % des Leerwerts

7 Pers. mit 5mg/kg Thiopental in 10 sec. u. 40 ml Plasma -
konz. in 2 min. injiziert



Absolute Werte der 6. Gruppe (Tabelle 11):

Vers.	LW	1'	3'	6'	10'	20'	30'	60'	120'	3x'	6x'	DN	Konz.
19	87	83	87	91	87	87	87			93	80	282	
20	116	109	101	114	109	111	111			116	81	292	
21	93	91	93	99	101	101	101			93	75	280	
23	131	131	131	131	128	129	130			126	130	73	282
24	120	119	118	123	119	118	126			116	122	84	292
25	92	84	101	101	99	96	97	96	109	99		82	266
26	135	126	129	123	125	119	117	130	136			83	292
KW	111	106	109	112	110	109	110			107			

Prozentuale Werte der 6. Gruppe (Tabelle 12):

Vers.	Lw	1'	3'	6'	10'	20'	30'	60'	120'	3x'	6x'
19	100	95	100	104	100	100	100			107	
20	100	94	87	98	94	96	96			100	
21	100	98	100	106	109	109	109			100	
23	100	100	100	100	98	98	99			96	99
24	100	99	98	102	99	98	105			97	101
25	100	91	110	110	107	104	105	104	118	107	
26	100	93	95	91	93	88	87	96	101		
KW		96	99	102	100	99	100	100	110	101	100
s		1,2	2,6	2,3	2,7	2,4	2,0	3,9	8,8	2,0	1,2

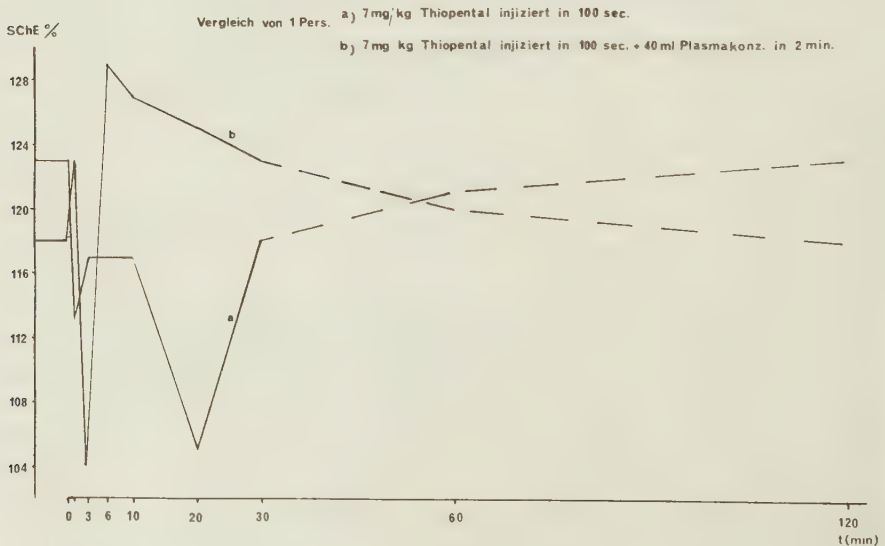
Es zeigte sich, daß die Hemmung bis auf den initialen Aktivitätsabfall in der ersten Minute praktisch völlig durch die Infusion des Konzentrats kompensiert werden konnte.

Da sich uns eine Versuchsperson der 2. Gruppe nochmals zur Verfügung stellte, konnten wir den Effekt der Konzentratinfusion hier direkt verfolgen. Die Ergebnisse des 1. Tests sind in Tabelle 3 und 4, Versuch Nr. 16, die analogen Werte mit Konzentrat (Versuch Nr. 22) hier angegeben:

Zeit:	LW	1'	3'	6'	10'	20'	30'	DN	Konz.
Akt.:	118	123	104	129	127	125	123	88	276

Im Vergleich zur vorigen Gruppe ist auch hier die Hemmung ab der 6. Minute völlig kompensiert, und, wie schon in den Leerversuchen der 5. Gruppe, der Abfall der Aktivität zu Beginn der Blutentnahme infolge der Kreislaufreaktion verstärkt. Abbildung 8 zeigt die beiden Versuche im Vergleich:

SCHe - Aktivität



Diskussion:

Bei unseren Untersuchungen konnten wir bei nahezu allen Probanden eine Verminderung der Pseudocholinesterase-Aktivität nachweisen. Als Ursache hierfür sind mehrere mögliche Faktoren zu diskutieren.

Zunächst ist denkbar, daß durch eine direkte chemische Reaktion mit SH-Brückenbildung zwischen Enzym und Thiopental eine räumliche Umstrukturierung der PChE stattfindet, die eine verringerte bzw. aufgehobene enzymatische Aktivität bedingt. Mannes fand bei seinen Untersuchungen in vitro eine Hemmung erst bei sehr hohen Konzentrationen (I_{50} bei ca. 3×10^{-3} mol). Diese war irreversibel und positiv mit der Inkubationszeit und Temperatur korreliert, dürfte somit auf einer Denaturierung des Enzyms beruhen. Bei Konzentrationen, die der Verteilungskonzentration in vivo entsprechen, ist in vitro keine Beeinträchtigung der Aktivität festzustellen. Möglicherweise spielt diese Reaktion jedoch lokal in der Cubitalvene, in die das Narkotikum injiziert wird, bei Schußinjektion zu Beginn der Narkose eine gewisse Rolle.(25)

Dagegen konnte Mannes zeigen, daß die Pseudocholinesterase in ihrer Aktivität empfindlich auf pH - Änderungen reagiert. Schon geringe Verschiebungen aus dem optimalen physiologischen Bereich führen zu einer deutlichen Enzymdepression. Da Thiopental einen pK - Wert von etwa 10,5 aufweist und deshalb eine Lösung des Narkotikums stark basisch reagiert, ist zu Beginn der Narkose trotz der Pufferkapazität des Blutes eine Hemmung der PChE im Gefäßgebiet, in das die

Droge injiziert wird, anzunehmen. Dieses gehemmte Enzym verteilt sich mit dem Blutstrom im Körper und führt so zu einer Verringerung der Gesamtaktivität. In den Ergebnissen dieser Versuche finden sich Hinweise dafür, daß die Reaktion reversibel ist; unter anderem ist damit auch die durchweg höhere Aktivität der bei Zimmertemperatur belassenen Werte zu erklären.

Schon seit längerer Zeit ist bekannt, daß Barbiturate zu einer Umverteilung der Körpervolumina im Sinne einer Vergrößerung des intravasalen Volumens und damit zu einem Absinken der Plasma - Protein-- Konzentration führen. Mannes konnte zusätzlich zeigen, daß hierbei eine Dysproteinämie mit relativ stärkerer Verminderung der Albumine auftritt. Die Ursache dieses Vorgangs ist nicht geklärt, diskutiert werden eine Reizung zentraler Gebiete und eine Erhöhung der Permeabilität der Leberzellmembran.

Bei der Durchsicht der einzelnen meßwerte fällt nun zusätzlich auf, daß bei nahezu jeder Versuchsreihe die Aktivitätshemmung in zwei Phasen erfolgt. Sie stimmt zeitlich bei den einzelnen Probanden nicht genau überein und kommt bei der Mittelwertsbildung nicht zum Ausdruck. In den folgenden Tabellen und graphischen Darstellungen wird versucht, diese Beobachtung für die verschiedenen Gruppen mit qualitativer und zeitlicher Abweichung zusammenzufassen.

Zusammenfassung der durchschnittlichen maximalen Abweichungen der 1. Gruppe (5 mg/kg in 10 sec, Tab. 13):

Maximaler Abfall der 1. bis 3. min (in %):

Vers.Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	17	MW	s
Akt.%	73	92	95	88	100	65	95	85	98	86,4	4,1
Minute	3	1	3	1	1	1	3	1	3	2,0	0,4

Maximaler Anstieg der 3. bis 10. min (in %):

Vers.Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	17	MW	s
Akt.%	74	116	95	97	102	65	98	95	95	93,4	5,0
Minute	10	6	10	10	3	10	3	6	6	7,1	1,1

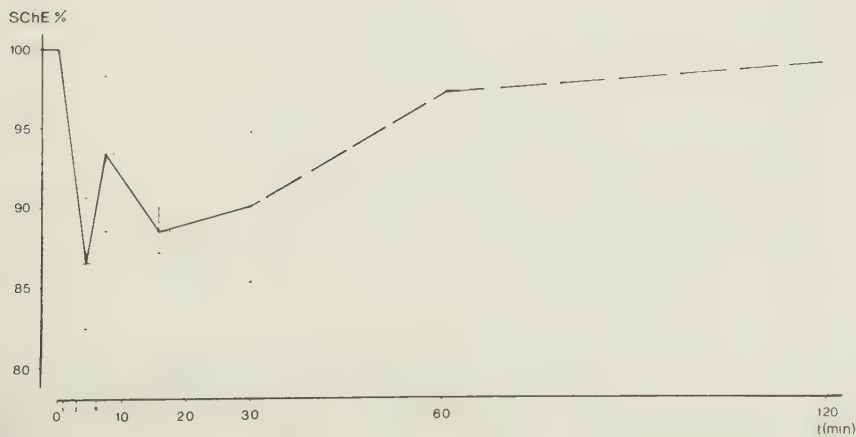
Maximaler Abfall der 10. bis 20. min (in %):

Vers.Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	17	MW	s
Akt.%	74	103	95	88	98	62	92	91	92	88,5	1,3
Minute	10	20	20	20	10	20	10	10	10	15,5	1,8

Graphische Darstellung (Abbildung 9):

SChE – durchschn. max. Abweichung

8 Pers. mit 5mg / kg Thiopental injiziert in 10 sec.



Zusammenfassung der durchschnittlichen maximalen Abweichungen der 2. Gruppe (7 mg/kg in 100 sec, Tab. 14):

Maximaler Abfall der 1. bis 3. min (in %):

Vers.Nr.	9	10	11	12	13	14	15	16	MW	s
Akt.%	87	83	88	85	63	107	86	92	83,3	3,65
Minute	3	3	1	3	1	1	1	1	1,8	3,4

Maximaler Anstieg der 3. bis 10. min (in %):

Vers.Nr.	9	10	11	12	13	14	15	16	MW	s
Akt.%	96	96	95	97	71	105	99	95	92,4	3,4
Minute	10	6	3	6	10	10	10	6	8,7	1,1

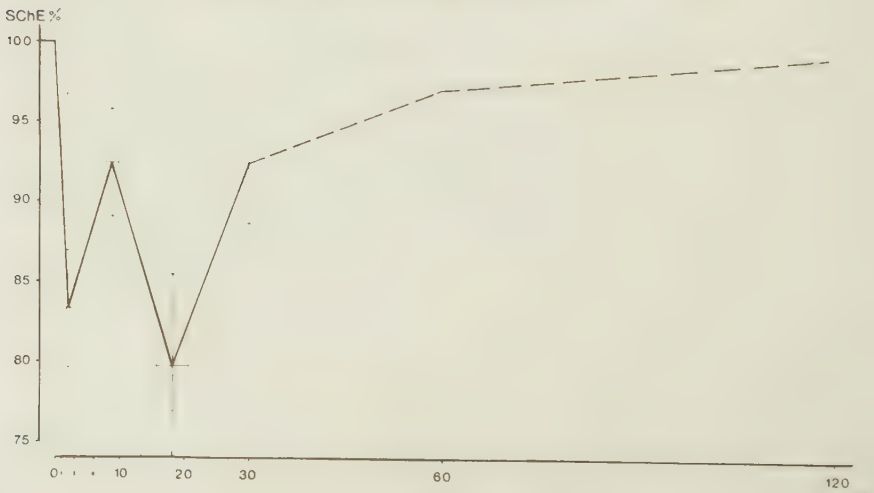
Maximaler Abfall der 10. bis 20. min (in %):

Vers.Nr.	9	10	11	12	13	14	15	16	MW	s
Akt.%	90	81	82	86	46	103	87	85	79,7	5,7
Minute	20	30	20	10	6	20	20	20	18,0	2,5

Graphische Darstellung (Abbildung 10):

SChE - durchschn. max. Abweichung

8 Pers. mit 7mg/kg Thiopental injiziert in 100 Sek.



Zusammenfassung der durchschnittlichen maximalen Abweichungen der 3. Gruppe (5 mg/kg in 100 sec, Tab. 15):

Maximaler Abfall der 1. bis 6. min in %:

Vers.Nr.	27	30	32	33	34	35	MW	s
Akt.%	91	98	99	86	95	94	93,2	1,95
Minute	3	6	3	1	6	10	5,0	1,3

Maximaler Anstieg der 3. bis 10. min in %:

Vers.Nr.	27	30	32	33	34	35	MW	s
Akt.%	94	101	112	98	106	95	102,2	3,1
Minute	6	10	10	3	10	6	7,5	1,6

Maximaler Abfall der 6. bis 30. min in %:

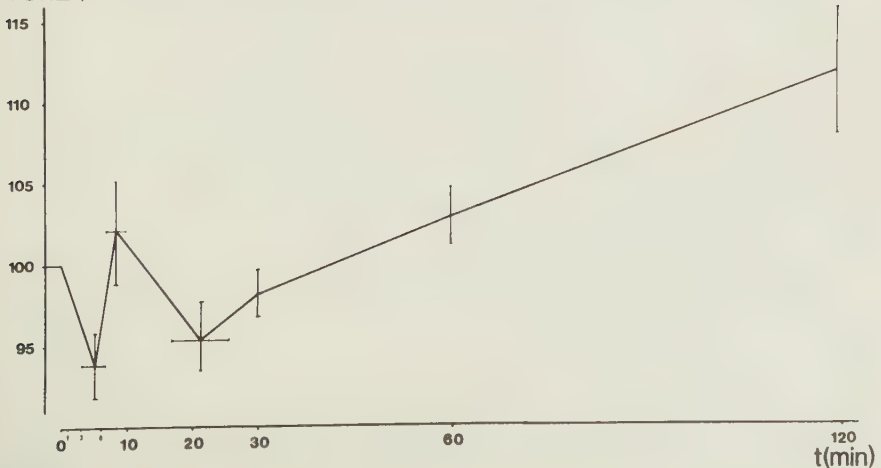
Vers.Nr.	27	30	32	33	34	35	MW	s
Akt.%	92	97	94	92	103	95	95,4	2,1
Minute	10	20	20	6	30	20	18,0	4,6

Graphische Darstellung (Abbildung 11):

SCHE - durchschn. max. Abweichung

6 Pers. mit 5mg/kg Thiopental injiziert in 100 sec.

SCHE %



Zusammenfassung der durchschnittlichen maximalen Abweichungen der 4. Gruppe (10 mg/kg in 100 sec, Tab. 16):

Maximaler Abfall der 1. bis 10. min in %:

Vers.Nr.	28	29	31	MW	s
Akt.%	95	94	100	96,3	1,9
Minute	3	6	10	6,3	2,0

Maximaler Anstieg der 6. bis 20. min in %:

Vers.Nr.	28	29	31	MW	s
Akt.%	100	108	106	104,7	2,6
Minute	10	6	20	12	4,2

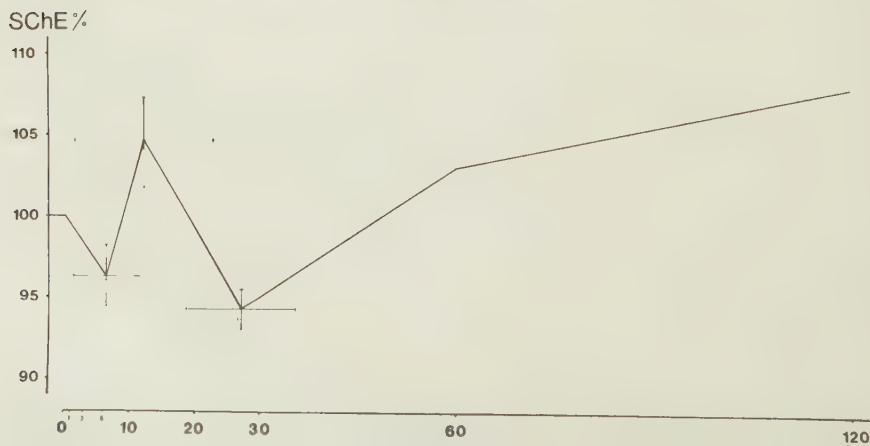
Maximaler Abfall der 20. bis 30. min in %:

Vers.Nr.	28	29	31	MW	s
Akt.%	95	96	92	94,3	1,2
Minute	20	30	30	26,7	3,3

Graphische Darstellung (Abbildung 12):

SCHE - durchschn. max. Abweichung

3 Pers. mit 10 mg/kg Thiopental injiziert in 100 sec.



Zusammenfassung der durchschnittlichen maximalen Abweichungen der 6. Gruppe (5 mg/kg in 10 sec + 40 ml Konzentrat, Tab. 17):

Maximaler Abfall der 1. bis 3. min in %:

Vers.Nr.	19	20	21	23	24	25	26	MW	s
Akt. %	95	87	98	100	98	91	94	95	1,7
Minute	1	3	1	1	3	1	1	1,6	0,33

Maximaler Anstieg der 3. bis 10. min in %:

Vers.Nr.	19	20	21	23	24	25	26	MW	s
Akt. %	104	98	109	100	102	110	96	103	2,1
Minute	6	6	10	6	6	6	3	6,1	0,25

Maximaler Abfall der 10. bis 30. min in %:

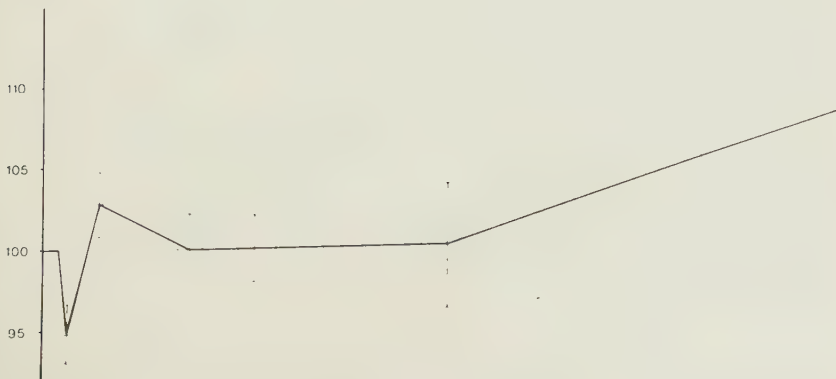
Vers.Nr.	19	20	21	23	24	25	26	MW	s
Akt. %	100	94	109	98	98	104	97	100	1,9
Minute	20	20	20	10	20	20	30	20	2,2

Graphische Darstellung (Abbildung 13):

SChE – durchschn. max. Abweichung

8 Pers. mit 5mg/kg Thiopental injiziert in 10 sec. u. 40ml Plasma-konz. in 2min.

SChE %



Diese Art der Darstellung gibt den tatsächlichen mittleren Aktivitätsverlauf trotz einer gewissen Verzerrung besser wieder und läßt die Unterschiede der einzelnen Versuchsgruppen deutlicher hervortreten.

Bei sämtlichen Kollektiven ist die zweiphasige Aktivitätshemmung mit einem dazwischenliegenden Wiederanstieg deutlich erkennbar. Der erste Aktivitätsabfall tritt bei Schußinjektion stets früher und deutlicher in Erscheinung, bei langsamer Injektion überwiegt dagegen die zweite Phase. Der zwischenzeitliche Wiederanstieg liegt mit dem $\pm 2s$ Intervall im Bereich der Leerwerte, es muß somit für die erste Phase der Depression eine reversible Enzymhemmung angenommen werden.

Die Pseudocholinesterase ist, wie bereits erwähnt, sehr pH-abhängig. Für die erste Phase der Aktivitätsverminderung scheint deshalb folgende Ursache gegeben:

In der Cubitalvene herrscht während und kurz nach der Injektion eine sehr hohe Thiopentalkonzentration, die trotz der Pufferkapazität des Blutes zu einer pH-Erhöhung führt und dadurch die in diesem Gefäßbereich vorhandene Esterase inaktiviert. Dieses gehemmte Enzym verteilt sich nun mit dem Blutstrom im gesamten Gefäßsystem und imponiert als erste Phase der Depression.

Mit zunehmender Bindung des Thiopentals an Plasmaproteine und Umverteilung in Muskel- und Fettgewebe fällt der Thiopentalspiegel im Serum ab, die geblockte Esterase wird reaktiviert und die Aktivität steigt wieder zum Ausgangswert an.

Die zweite Phase der Enzymdepression ist dagegen nicht als echte Hemmung zu verstehen, sie ist indirekt durch die Vergrößerung des intravasalen Volumens bedingt. Diese Volumenzunahme führt zu einer Verdünnung der Plasmaproteine und damit zu einer Aktivitätsverminderung. Durch die Infusion von Plasmakonzentrat konnte dieser Vorgang völlig kompensiert werden.

Der im weiteren Verlauf gemessene Aktivitätsanstieg ist als gegenregulatorische Reaktion anzusehen.

Möglicherweise kommt es auch durch eine direkte Wirkung des Thiopentals an der Leber im Sinne einer Permeabilitätserhöhung der Zellmembran zu einer Freisetzung bereits synthetisierter Pseudocholinesterase aus den Hepatocyten in den Blutstrom und dadurch zu einer Erhöhung der Aktivität.

Zusammenfassung:

Es wurde versucht, die Aktivitätsschwankungen der Pseudocholinesterase nach intravenöser Thiopentalnarkose an gesunden, männlichen Probanden im Alter von 20 bis 30 Jahren zu erfassen.

Um eine statistische Aussage zu ermöglichen, wurden 38 Versuchspersonen in sechs Gruppen eingeteilt.

Diese erhielten i.v. jeweils 5, 7 oder 10 mg Thiopental-Na pro Kilogramm Körpergewicht in 10 bzw.

100 Sekunden. Einem Teil der Probanden wurde zusätzlich 40 ml einer Serumkonzentratkonserve infundiert.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse konnte eine teilweise signifikante Verminderung der Esteraseaktivität bis zu durchschnittlich 20 % festgestellt werden. Sie verläuft in zwei Phasen mit maximalen Werten in der ersten bis sechsten und in der 15. bis 30.

Minute nach der Injektion. Bei zusätzlicher Infusion von Serumkonzentrat wurde die zweite Depressionsphase vollständig kompensiert.

Als Ursache der ersten Aktivitätsverminderung ist nach diesen Ergebnissen eine reversible Enzymhemmung durch eine pH - Verschiebung anzusehen. Für die zweite Phase und den im weiteren Verlauf gemessenen Aktivitätsanstieg über den Ausgangswert hinaus wird eine Volumenverschiebung sowie eine Esterasefreisetzung diskutiert.

Literaturangaben:

1. Augustinsson, K.-B.
Histamin: Inhibitorische Wirkung auf die Cholinesterase
Acta physiol. scand. 15 (1948)
2. Axelrod, J.
Enzymatic n-demethylation of narcotic drugs
J. Pharmakolog. exp. Ther. 117, 322 (1956)
3. Black, P.
Zur Reaktivierung der Acetylcholinesterase und der
Pseudocholinesterase
Zschr. klin. Chem. klin. Biochem. 7, 301 (1969)
4. Borders, R.W., C.R. Stephen, W.K. Nowill and R. Martin
The interrelationship of succinylcholine and the blood
cholinesterases during anesthesia
Anesthesiologie 16, 401 (1955)
5. Brodie, B.B.
Pathways of drug metabolism
J. Pharm. Pharmacol. 8, 1 (1956)
6. Carruthers, C. and A. Baumler
Esterase distribution in mouse liver
Arch. Bioch. 94, 351 (1961)
7. Cohen, C.
Serum-pseudocholinesterase levels
Lancet II, 7411, 543 (1965)
8. Cooper, J. and B.B. Brodie
Enzymatic oxidation of pentobarbital and thiopental
J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 75 (1957)

9. Craig, A.B., Woodsin, G.S.
Observations on the effects of exposure to nerve gas
Amer. J. med. Sci. 238, 13 (1959)
10. Croft, P.G. and D. Richter
Muscular activity and cholinesterase
J. Physiol. (London) 102, 155 (1943)
11. Doenicke, A. und F. Holle
Das Verhalten der Leberfunktion im postoperativen Schock
Fortschr. Med. 80, 253 (1962)
12. Doin, W.
Pseudocholinesterase und Thiopental
Med. Dissertation, München 1971
13. Fintelmann, V.H. Lindner
Diagnostische Bedeutung der Serumcholinesterase bei
Lebererkrankungen
Dtsch. med. Wschr. 95, 469 (1970)
14. Gaffney, P.J.
The human pseudocholinesterase system
Biochem. J. 110, 120 (1968)
15. Geldmacher, Mallinckrodt, v.
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serumcholin-
esterase mit E 600
Arch. Toxikol. 25, 223 (1968)
16. Goedde, H.W., A. Doenicke, K. Altland
Pseudocholinesterasen
Springer-Verlag (1967)
17. Gürtner, T. und H. Kreuzberg
Leber, Haut, Skelett
Thieme-Verlag, Stuttgart (1964)

18. Gürtner, T.

Die Serum-Cholinesterase-Differenzierung und Herkunft
Fortschr. Med. 85, 471 (1967)

19. Harris, H. M. Whittacker

The serum cholinesterase variants
An. Human. Genet. 26, 59 (1962)

20. Hecht, G., E. Stillger

Normalwerte und individuelle Schwankungsbreite der
Acetylcholinesterase des Blutes
Zschr. klin. Chem. klin. Biochem. 5, 156 (1967)

21. Kalow, W., H.A. Lindsay

A comparison of optical and manometric methods for
assay of human serum cholinesterase
Canad. J. Biochem. Physiol. 33, 568 (1955)

22. LaMotta, R.V., R.B. Mc Comb

The multiple molekular forms of serum cholinesterase
Abstr. Papers Am. Chem. Soc. 152, 2846 (1966)

23. LaMotta, R.V., R.B. Mc Comb

Serum cholinesterase
Clin. Chem. 15, 263 (1969)

24. v. Lamprecht, H.

Diagnostische und prognostische Bedeutung der
Serumcholinesterase
Med. heute 18, 267 (1969)

25. Mannes,

Pseudocholinesterase und Thiopental
Med. Dissertation München (im Druck)

26. Remmer, H. and H.J. Merker

Enzyminduction and increase of endoplasmatic reticulum
in liver cells during phenobarbital therapy
Klin. Wschr. 41, 276 (1963)

27. Robertson, G.S.

Serum protein and cholinesterase changes in
association with contraceptive pills

Lancet I, 7484, 232 (1967)

28. Rimbach, E., E. Figge

Serumcholinesterase und -proteine während der
Schwangerschaft

Zbl. Gynäk. 88, 1609 (1966)

29. Schätzle, E.

Substratbedingte Nachbargruppeneffekte als be-
stimmende Faktoren bei der enzymatischen Hydrolyse.

Neue Befunde an der Serum-Cholinesterase

Felv. Chem. Akt. XLV III 1008 (1962)

30. Schmidt, D., J. Fichtler

Einfluß der Narkose auf Enzyme im Blutserum

Anaesthesist 16, 33 (1967)

31. Wiesmann, N.

Klin. Bedeutung der Plasmacholinesterase

Schweiz. med. Wschr. 97 (1967)

Lebenslauf:

Ich wurde am 29.4.47 als Sohn des Zimmermeisters Matthias Schoderer und seiner Ehefrau Franziska, geb. Wintersberger, in Augsburg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich 1958 in das Holbein-Gymnasium in Augsburg über, wo ich auch 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend immatrikulierte ich mich an der Universität München zunächst im Fach Tiermedizin, wechselte dann im Sommersemester 68 zur Humanmedizin. Nach fünf Semestern bestand ich hier das Physikum und im Dezember 73 das Medizinische Staatsexamen.



